

## 스트레스와 관련된 구강안면통증의 연구에 있어서 타액내의 스트레스호르몬의 활용

조선대학교 치과대학 구강내과학교실

유지원 · 윤창륙 · 안종모

많은 질병들과 기존에 존재하는 신체적인 질병들은 스트레스로 인해 발생되거나 크고 작은 스트레스의 영향으로 악화된다. 스트레스의 연구에 호르몬을 사용하는 기본은 신체의 대부분 시스템이 스트레스를 받는 동안 변화를 보인다는 것과 이러한 변화에 호르몬이 스트레스와 확실하게 연관되어 있다는 것을 관찰하는 것이다. 개념적으로 스트레스에 있어서 교감신경계와 시상하부-뇌하수체-부신축의 활성화가 중심적인 역할을 한다는 것이 호르몬의 변화를 측정해야 할 충분한 근거를 제공한다. 에피네프린과 노르에피네프린과 같은 카테콜라민, 코티졸, 테스토스테론 그리고 성장호르몬 등은 스트레스에 예민한 반응을 보인다. 한편 스트레스 연구를 위한 타액표본은 혈액이나 요의 표본과는 달리 스트레스를 주지 않고도 표본을 얻을 수 있으며 신체적인 구속이나 윤리적인 문제 등을 염려하지 않고도 채취가 가능하다는 장점이 있다. 타액내의 호르몬의 수치는 혈액내의 호르몬 수치를 잘 반영하므로 스트레스와 관련된 구강안면통증의 연구에 있어서 타액내의 스트레스 호르몬에 활용도는 매우 높으리라고 사료된다.

주제어 : 스트레스, 호르몬, 타액, 구강안면통증

### I. 서 론

인간에게 있어서 스트레스 반응은 신체를 보호하기 위한 반응이며 건강한 삶을 위해서도 절대적으로 필요한 반응이다. 스트레스란 본래 개체에 가해지는 압력이나 물리적 힘을 가리키는 것으로 물리학에서 흔히 사용되다가 인체에 적용되면서 압박감이나 근육의 긴장과 같은 신체적 반응처럼 정신과 신체 간의 관계에서 예측할 수 있는 흥분상태를 의미하게 되었다.

그러나 스트레스를 개체에 부담을 주는 외적사건

이나 자극으로 보거나 하면 스트레스인자에 대한 개체의 반응으로 보기도 하고, 사람 개체와 환경 간의 상호작용에 의해서 개체가 위협받는 상태로 일컫기도 한다. 이처럼 스트레스란 용어는 오래 전부터 널리 사용되고 있었음에도 불구하고 아직까지도 일반적으로 인정될 수 있는 정의는 확립되어 있지 않다.<sup>1)</sup>

그러나 최근에는 스트레스를 개인에 의해 의미 있는 것으로 인식되는 외적 및 내적자극으로 보고, 이것이 감정을 자극시키고 마침내 건강과 생존을 위협하는 생리적 변화까지 일으키는 것으로 보고 있다.<sup>2)</sup> 즉, 대부분의 최근 스트레스 이론들은 심리적인 특성들이 정신적인 자극의 생리적 반응을 통해 질병에 영향을 준다고 한다. 그러나 사실 이러한 논쟁을 지지할 수 있는 기본적인 관계를 입증하기란 어렵다.<sup>3)</sup>

인간은 삶에 있어서 어렵고 힘든 상황에서도 위협적인 상황에 신체가 잘 대응할 수 있도록 다양한 반응을 보인다. 이러한 적응 반응은 다양한 신체기관들에서 발생하며, 어떤 방식으로든 유기체의 모든 시스템과 연관되어 있다.<sup>4)</sup> 이러한 반응들에서 신경계와 내분비계는 매우 중요한데, Means<sup>5)</sup>는 동물의 몸에서

교신저자 : 안종모

광주광역시 동구 서석동 421

조선대학교 치과대학 구강내과학교실

전화: 062-220-3896

Fax : 062-226-5681

E-mail: jmahn@chosun.ac.kr

원고접수일 : 2007-03-03

\* 이 논문은 2005년도 조선대학교 연구비의 지원을 받아 연구되었음.

가장 활동적인 통합 기전은 신경계, 순환계 그리고 순환계를 이동수단으로 이용하는 내분비계라고 하였다. 이러한 시스템은 각기 서로 연계되어 있으며 고등동물이라는 한 개체가 하나의 통합체로 역할을 함에 있어서 중요한 역할을 함께 수행한다.

일반적으로 스트레스에 노출된 후에는 통합적인 생물학적 반응이 나타나는데 이 중에 신경내분비계 변화들은 에너지의 이용을 증가시키고 필요한 물질의 동원 및 회복을 용이하게 함으로써 스트레스 반응을 극복하는데 잘 대응하도록 도움을 주기도 하며, 다른 시스템(system)에 영향을 미치거나 질병의 발생이나 경과에 영향을 미치기도 한다. 즉, 스트레스 인자에 의해 신체가 저항력을 높이기 위해 각종 호르몬을 분비하게 되는데 이러한 반응들이 변화하게 되면 많은 질병을 일으킨다고 보고 있다.<sup>6)</sup>

한편 생화학적 기술의 발달로 인해서 스트레스 시에 중요한 것으로 간주되는 호르몬과 펩타이드(peptide)의 수는 엄청나게 증가하게 되었다. 동시에 스트레스의 효과로서 특히 정신적 및 신체적 결과에 대한 인식이 확대되면서 스트레스와 여러 병리간의 관계가 조사되기 시작했는데, 이렇게 함으로써 측정될 수 있는 신경내분비계와 관련된 생화학적인 물질들의 수는 더욱 많아지게 되었다. 이러한 호르몬의 측정을 스트레스의 연구에서 이용하는 근거는 신체

대부분의 시스템이 스트레스 중 변화하고 이런 변화들을 나타내는 호르몬 마커(marker)가 스트레스와 관련된다는 관찰에 근거한 것이다.<sup>1,7)</sup>

스트레스에 있어서 흔히 사용되는 호르몬 활동을 측정하는 방법들 중 하나는 혈액, 뇨 및 타액의 호르몬 수치를 측정하는 것이다. 최근에는 혈액표본을 얻는 것과 관련되어 나타난

많은 문제들로 인하여 타액내의 호르몬을 스트레스 반응을 측정하는데 사용하기 시작하였는데 최근 40년간의 수많은 연구들에서 타액내의 호르몬 수치는 혈액내의 호르몬 수치를 잘 반영한다는 관계를 보여주고 있다.<sup>8)</sup> 타액을 사용할 경우에는 정맥천자와 달리 스트레스를 주지 않고서도 표본을 얻을 수 있으며, 연구자들이 혈액이나 요의 측정에 따르는 문제들, 즉 신체적 구속이나 윤리적인 문제들을 염려하지 않고도 타액채취가 가능하다는 장점들이 있다.<sup>8-10)</sup>

한편 구강안면 영역에는 재발성 아프타성 궤양(recurrent aphthous ulceration), 구강 편평태선(lichen planus), 치주질환 그리고 측두하악관절장애 등과 같은 스트레스와 관련된 많은 통증성 질환 들이

발병하나 아직까지 이러한 질병과 스트레스와의 원인관계를 규명하기란 쉽지 않았다. 이에 본 연구에서는 구강안면통증 연구에 도움이 되고자 타액내의 스트레스 호르몬의 종류와 이들의 활용여부 및 의미를 알아보고자 한다.

## II. 타액내의 스트레스 호르몬

개념적으로는 스트레스 반응에 있어서 교감신경계와 시상하부-뇌하수체-부신축(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis)의 활성화가 중심적인 역할을 한다는 것이 호르몬의 변화를 측정해야 할 충분한 근거를 제공한다. 따라서 카테콜라민(catecholamine)과 글루코코르티코이드(glucocorticoid)가 스트레스 연구에 있어서 가장 공통된 내분비계 호르몬이고 가장 잘 이해되고 사용하기 쉬운 호르몬이다. 한편 성호르몬(sexual hormone), 성장호르몬(growth hormone), 갑상선호르몬(thyroid hormone) 그리고 프롤락틴(prolactin) 등은 스트레스와 관련되나 아직까지는 간혹 명확한 변화를 보이지 않을 때가 있다. 그러나 이들 호르몬에 대한 이해와 측정법의 발전으로 인해 이들 호르몬 또한 앞으로 스트레스 연구에 있어서 중요한 호르몬이 될 것이라고 예상된다.<sup>7)</sup>

### 1. 카테콜라민

스트레스에 대한 호르몬 활성화의 측정으로 흔히 사용되는 것 중 하나는 에피네프린(epinephrine;adrenaline)과 노르에피네프린(norepinephrine;noradrenaline)과 같은 카테콜라민의 순환과 분비정도의 평가이다. 도파민(dopamine)을 포함한 카테콜라민은 뇌에 있는 amino acid tyrosine, 부신수질의 chromaffin cell, 교감신경 그리고 교감신경절로부터 합성되어진다. 카테콜라민은 대부분 신체 기관에 다양한 대사효과와 자극효과를 갖는데 대중연설, 시험, 암산 및 운동 등의 스트레스인자에 대해 증가하는 것으로 보고되고 있으며, 공포감을 일으키는 자극에 노출된 후에도 증가되는 것으로 알려져 있다.<sup>1,7)</sup> 또한 다양한 치료에 대한 불안감과 공포감을 평가하기 위해서도 타액내의 카테콜라민에 분석이 사용되고 있으나 민감도가 1~3분 정도로 매우 짧기 때문에 표본의 보관에 특별한 주의가 필요하다.<sup>11)</sup>

## 2. 코티졸(cortisol)

많은 스테로이드(steroid) 호르몬들이 스트레스에 영향을 받는다는 것은 잘 알려져 있다. 그 중 코티졸은 스트레스 자극에 대한 반응에 있어서 변화된 생리적 상태를 가장 잘 나타낼 수 있는 중요한 지표로서 간주된다. 코티졸은 부신피질에서 만들어지는 주요 글루코코르티코이드 호르몬으로 자발적으로 분비되기도 하고 다양한 생화학 물질과 정신적인 자극에 의해 분비되기도 한다.<sup>12)</sup> 코티졸 분비는 오전 8시경에 최고치를 보이고 자정에 최저 수치를 나타낸다. 그러나 코티졸은 맥박이 뛰는 형태로 분비가 되는데, 24시간 이상의 측정에서 15번이나 그 이상의 맥동성 분비를 나타내며 이러한 분비는 이른 아침동안에 가장 크게 나타낸다. 코티졸의 주요기능으로는 지방대사의 촉진과 단백질로부터 글루코스(glucose)의 생산, 항염증작용, 그리고 면역과 신장 및 근육기능조절 등이 있다. 즉, 넓은 범위의 작용은 축적된 에너지를 소모하는 이화작용에 집중되는데, 글루카곤(glucagon)과 같은 다른 호르몬과 서로 작용하여 에피네프린의 합성을 통한 교감신경계의 각성에도 영향을 미칠 수 있다.<sup>7)</sup> 코티졸은 외과적 수술을 기다리는 환자들의 심리적인 스트레스 상황,<sup>13)</sup> 자전거와 달리기와 같은 운동,<sup>14,15)</sup> 낙하산훈련,<sup>16)</sup> 경쟁적 구두시험과 같은 스트레스 상황<sup>17)</sup>에서 증가되며, 대중연설<sup>18)</sup>이나 지속적인 정신작업을 수행하는 사람들<sup>19)</sup>에서도 증가되는 것으로 보고되고 있다.

한편 타액 코티졸의 반감기는 대략 70분 정도로 카테콜라민보다 길며 타액 분비율에 영향을 받지 않고 혈액내의 코티졸 수치변화를 잘 나타내기 때문에 타액내의 코티졸 분석은 재발성 아프타성 궤양,<sup>20)</sup> 구강편평태선,<sup>21,22)</sup> 치주질환,<sup>23)</sup> 측두하악관절장애<sup>24)</sup> 및 폐경기 구강증상<sup>25)</sup>을 가지고 있는 환자들에 있어서 정신적인 스트레스의 영향에 대한 연구에도 활용되고 있다. 또한 급성 스트레스에 대한 저작근의 반응,<sup>26)</sup> 물리치료의 효과<sup>27)</sup>와 치과치료에 대한 환자의 스트레스 평가<sup>28-32)</sup>등에도 사용되고 있다. 결과적으로 타액내의 코티졸은 물리적, 심리적 스트레스에 의해 증가되는 것으로 보여진다.

## 3. 성호르몬

테스토스테론(testosterone)은 스트레스인자에 대해 반응하나 반대로 나타나는 것이 특징이다. 예를 들

면 군사기초 훈련을 받는 신병들 중에서 잘 적응하지 못하는 사람들은 잘 적응하는 사람들 보다 요의 테스토스테론 수치가 유의하게 감소되는 것으로 나타났으며,<sup>33)</sup> 치과적인 외과수술 장면을 담고 있는 스트레스성의 영화를 보고 있는 동안에도 타액내의 테스토스테론 수치는 영화를 보기 전보다 감소되는 것으로 나타났다.<sup>34)</sup> 한편 고환의 기능을 평가하기 위한 수단으로도 사용되고 있는 타액내의 테스토스테론은 직업과 관련되어서는 프로운동선수, 배우 그리고 법정 변호사 등에서 높은 수치가 나타나고,<sup>35)</sup> 음악 감상에 대해서는 음악 청취 후 남성에서는 수치가 감소되나 여성에서는 증가되는 것으로 나타났다.<sup>36)</sup>

프로게스테론(progesterone)이 스트레스에 대해 반응하는지는 확실하지 않다. 그럼에도 불구하고 심리적 스트레스가 심한 상태에서는 배란이 억압된다는 것은 잘 알려진 사실이며 타액내 프로게스테론 수치의 변화는 혈청에서와 유사한 패턴을 나타내므로,<sup>37,38)</sup> 황체와 난소의 기능을 평가하거나 배란을 예측하는데 사용할 수도 있다.<sup>39,40)</sup>

## 4. 성장호르몬

성장호르몬은 급성 스트레스인자에 대한 반응으로 상승하는데 혈청과 타액내의 성장호르몬의 수치는 명백한 관련성이 있는 것으로 나타났다.<sup>41)</sup> 또한 성장호르몬은 사람과 동물 모두에서 불안에 대해 강하게 반응하며, 불안의 정도가 비교적 낮더라도 아주 방어진 경우에는 혈중 성장호르몬이 증가되는 것으로 보고되고 있다.<sup>42,43)</sup> 현재까지 구강안면통증과의 관계에 있어서 성장호르몬의 타액내의 분석에 대해서는 보고된 바 없다.

## 5. 기타(others)

갑상선호르몬인 티록신(thyroxine), 프롤락틴 그리고 세로토닌(serotonin) 등과 같은 호르몬도 스트레스와 관련된 변화를 보인다. 그러나 이러한 화합물들에 있어서 변화의 의미는 항상 명확하지 않으며 어떠한 경우에는 연구의 방향조차도 명확하지 않다.<sup>7)</sup> 이러한 물질들은 신뢰성이 높지만 민감하기 때문에 분석을 위해 숙련된 연구원이 필요하며, 현재까지 타액내의 분석에 관한 연구들은 많이 보고되지 않고 있다.

### III. 스트레스와 관련된 구강안면통증의 연구에 있어서 타액내의 스트레스호르몬

스트레스와 관련된 구강안면통증의 연구에 있어서 타액내의 스트레스 호르몬의 활용에 대한 의미를 스트레스와 질병과의 관계, 스트레스와 내분비, 타액내의 스트레스 호르몬의 채취 및 분석방법 그리고 타액내의 스트레스 호르몬의 측정에 대한 고려사항으로 구분하여 알아보하고자 한다.

#### 1. 스트레스와 질병과의 관계

많은 질병들과 기존에 존재하는 신체적 질병들은 스트레스로 인해 발병되거나 크고 작은 스트레스의 영향으로 악화된다. 스트레스와 질병 간의 관계는 다음과 같이 간단히 설명할 수 있다. 스트레스를 받으면 먼저 대뇌피질에서 스트레스인자를 지각하여 그것이 생체에 위협적인지 아닌지를 평가한다. 이때 이런 평가에 영향을 미치는 변수들로는 신체적인 것으로 연령 및 성별이 있고, 심리적인 것으로는 인격 및 기존 정신병리가 있으며, 환경적인 것으로는 사회적 및 경제적 상태가 있다. 그 다음으로 평가에 대한 대응방법들을 선택하게 되는데 선택된 대응방법에 따라 불안, 우울 그리고 분노 등과 같은 감정반응이 일어나게 된다.

이것이 급성 스트레스인자인 경우에는 시상하부-뇌하수체를 자극하고 교감신경을 통해 부신수질을 자극하여 에피네프린과 노르에피네프린을 분비한다. 이것은 심장박동을 증가시키고 맥박을 빠르게 하고 호흡을 가쁘게 하며 혈당의 변화와 같은 대사의 변화를 일으킨다.

그러나 스트레스가 지속될 때에는 시상하부-뇌하수체-부신축이 자극을 받아 부신피질에서 코티졸이란 호르몬을 분비시켜 면역기능을 떨어뜨리게 되어 나중에 여러 가지 질병을 일으킬 위험성이 높아진다. 그러나 스트레스가 건강을 해치기도 하지만 어떤 때에는 건강을 증진시킬 수 있다는 의문에 대해서는 아직까지 명확하게 밝혀지지 않고 있다.<sup>1)</sup>

일반적으로 원인이 스트레스와 관련된다고 알려진 질병으로는 긴장성 두통, 편두통, 관상동맥질환, 기관지천식, 과 호흡증후군, 위·십이지장 궤양, 과민성 대장증후군, 류마티스성 관절염 및 다양한 정신장애 등이 소개되고 있으며, 구강안면영역에 있어서는 재발성 아프타성 궤양, 구강 편평태선, 치주질환 및 측두

하악관절장애 등이 있다. 현재까지 이러한 스트레스와 관련된 질병에 대하여 스트레스의 효과를 완전히 이해할 만큼 충분한 자료는 제공되지 못하고 있다.

#### 2. 스트레스와 내분비

스트레스와 질병과의 관계에서 나타난 바와 같이 질병의 중간기전으로 내분비기능이 관여하게 된다. 일반적으로 스트레스인자가 대뇌피질에서 인지되면 망상활성계(reticular activating system)를 통해 감정 및 충동적인 행동과 밀접하게 관련된 변연계(limbic system)와 시상(thalamus)으로 전달된다. 그 다음에는 시상하부(hypothalamus)로 전달되어 내분비계와 자율신경계를 활성화시키는데, 내분비계를 활성화시킬 때는 시상하부 앞쪽에서 코르티코트로핀 방출호르몬(corticotropin releasing hormone;CRH)과 갑상선자극 방출호르몬(thyrotropin releasing hormone; TRH)을 분비하여 뇌하수체의 자극을 통해 부신피질 자극 호르몬(adrenocorticotrophic hormone;ACTH)과 갑상선자극 호르몬(thyrotropic hormone;TTH)의 방출 후 코르티코이드(corticoids)와 티록신을 분비한다. 한편 시상하부 앞쪽에서 자율신경계를 통해 뇌하수체가 활성화되면 옥시토신(oxytocin)과 바소프레신 vasopressin)이 방출된다(Fig. 1,2).

급성 스트레스는 뇌하수체 활성화를 통해 부신수질을 자극하여 에피네프린, 노르에피네프린과 같은 카테콜라민을 분비하여 생리적인 반응을 일으킨다. 만약 스트레스가 지속되면 뇌하수체는 부신피질 자극호르몬을 분비시켜 부신피질을 자극하게 되는데 부신피질에서는 코티졸과 알도스테론(aldosterone)이란 호르몬을 분비하게 된다. 알도스테론도 스트레스에 대항하도록 준비시키는 역할을 하는데, 요 생성을 감소시키거나 나트륨을 축적시켜 혈류량을 증가시킴으로서 팔, 다리와 같이 활동을 많이 하는 신체부위로 영양분과 산소를 이동시킨다.<sup>1,4)</sup>

결국 이러한 호르몬 들은 신체에서 대부분의 시스템에 영향을 주고 신체적 기능의 기본적 특징을 잘 반영한다.

#### 3. 타액내의 스트레스호르몬의 채취와 분석방법

대부분 신경내분비기능의 연구는 혈액과 요의 측정에 기초를 두고 있다. 그러나 스트레스 연구에서 새로운 발전과 임상적 연구는 타액에서 코티졸의 신뢰

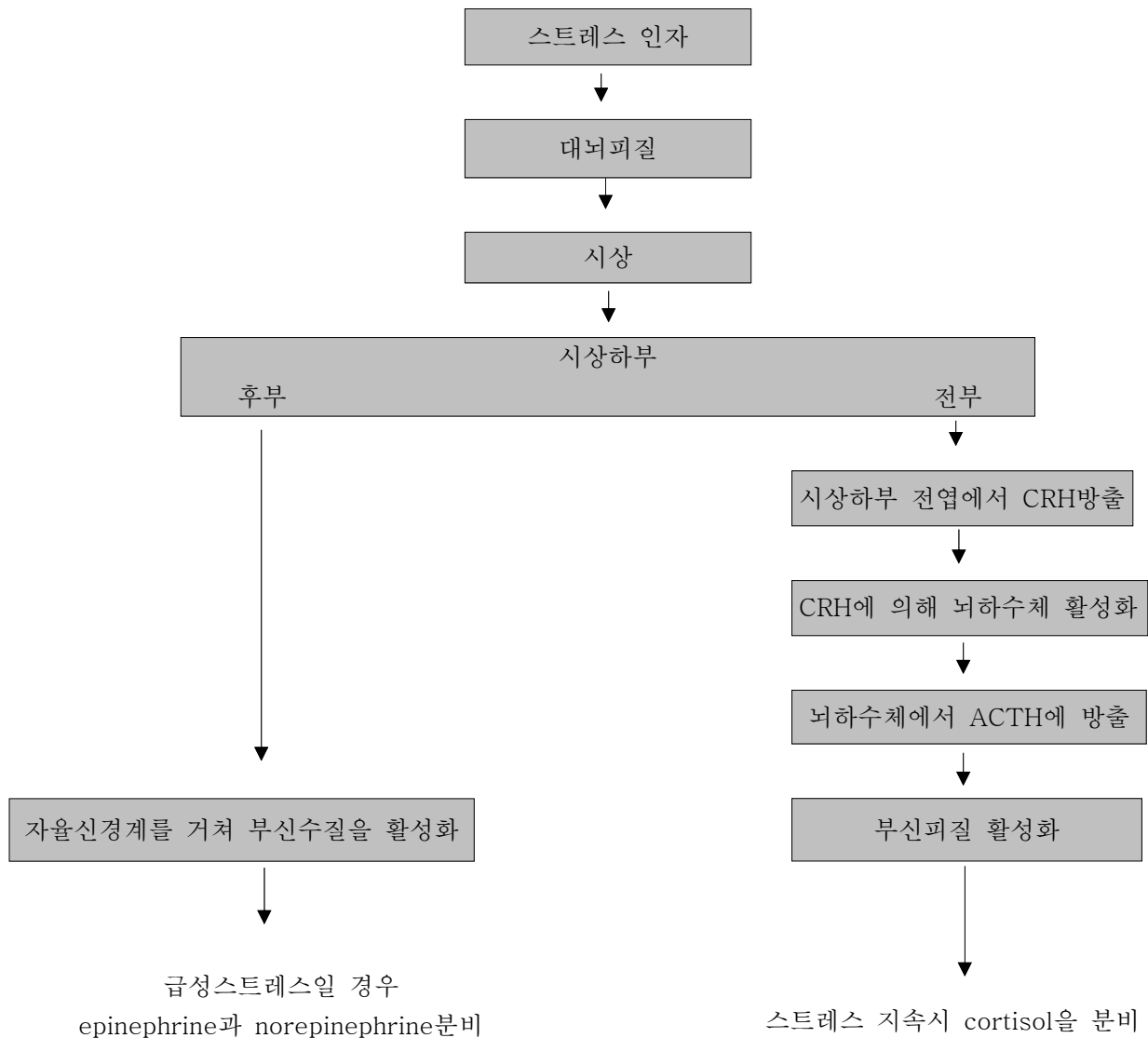


Fig. 1. Brain and stress

할 수 있는 측정방법에 개발이 이루어진 뒤였다. 타액 샘플은 스트레스 없는 상황에서 반복적으로 쉽게 얻어질 수 있고 정맥천자와 달리 숙련된 임상병리사나 다른 의료계 사람을 필요로 하지 않는다. 이러한 장점은 요에서 보다 더 빠르고 시간에 맞는 평가를 제공하며 혈액이나 요의 채취과정에서 나타나는 행동제한 없이 스트레스 호르몬을 평가할 수 있는 기회를 제공한다. 또한 표본을 환자 스스로 집에서 채취할 수 있기 때문에 실험실 밖에서 과학적 연구와 임상연구를 위해 광범위하게 사용할 수 있다.<sup>8,10,44)</sup>

타액표본은 여러 가지 방법으로 얻어질 수 있는데, 가장 흔한 것은 타액을 일회용 튜브(tube)나 작은 플라스틱 용기에 빨는 것이다. 그러나 이 방법은 채취하기에는 편하지만 몇 가지 단점을 가지고 있다. 즉 사람들이 자신의 입 밖으로 흐르는 타액을 보는 것에 대해 감정적인 편견을 가질 수 있고, 타액표본을 원심분리하기 위해 좀 더 작은 튜브로 타액을 옮겨야 할 경우에는 다소 비위생적이고 실험을 하는 연구원에게는 어려운 실험과정 중 하나일 수 있다. 따라서 이러한 방법으로는 타액을 모으기 힘들 수 있기 때문에

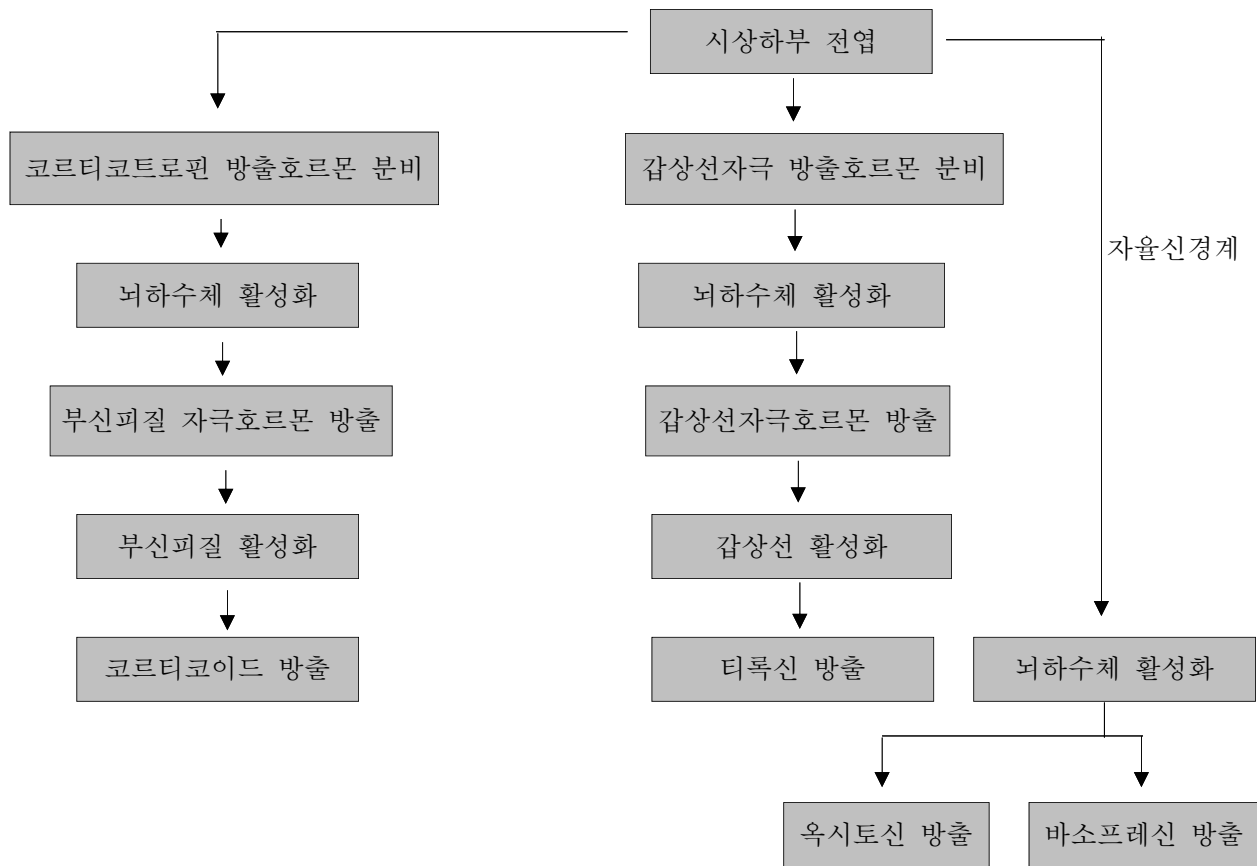


Fig. 2. Stress and anterior region of hypothalamus

타액채취를 위해 특별히 고안된 Salivette<sup>®</sup>(Nümbrecht, Sarstedt Inc., Germany)<sup>45)</sup>나 이와 유사한 장비가 사용될 수도 있다. 이 장비는 소독된 면봉(cotton swab), 작은 비이커(beaker) 그리고 일회용 플라스틱 튜브를 함유하고 있는데 타액분비를 자극하기 위해 30~60초간 면봉을 씹은 후 면봉과 함께 타액을 비이커에 뱉는다. 그리고 3,000 r.p.m (revolution per minute)에서 2분 동안 원심분리한 후 0.5~1ml의 타액을 일회용 플라스틱 튜브에 피펫(pipette)으로 옮긴다. 타액분비 자극제로서 구연산(citric acid)을 이 장비와 함께 사용할 수 있으나, 이것은 코티졸의 정량을 위해 사용되는 생화학적 분석을 방해할 수도 있다.<sup>7,19,46)</sup>

타액표본의 저장은 원심분리하지 않을 경우에 분석할 때까지 -20°C에서 저장하면 되나, 코티졸의 분석을 위한 실험일 경우에는 타액을 2주 정도 실온에

저장하여도 코티졸의 농도에는 영향이 없다.<sup>19,46)</sup> 한편 원심 분리된 타액표본을 코티졸의 분석을 위해 사용할 경우에는 5°C에서 3개월이나 -20°C 또는 -80°C에서 적어도 1년까지 저장할 수 있으나,<sup>47)</sup> 카테콜라민의 분석일 경우에는 반감기가 짧아 표본보관에 특별한 주의가 필요하다.

카테콜라민을 측정하기 위해서는 방사선 효소분석법(radioenzymatic assay, REA) 그리고 전기화학적 탐지법을 이용하는 high-performance liquid chromatography(HPLC)와 같은 분석방법이 유효한데, 방사선 효소분석법에는 방사선동위원소(radioisotope)가 필요하나

HPLC에는 방사선 동위원소가 필요하지 않고 고가의 민감한 HPLC 시스템이 필요하다. 코르티코스테로이드는 보통 방사선면역분석법(radioimmunoassay, RIA)에 의해 측정되는데, 이런 분석방법은 혈

장, 요 그리고 타액의 코티졸 수치를 측정하는데 신뢰할 만한 것으로 알려져 있다. 이 방법의 장점은 다른 호르몬의 측정을 어렵게 하는 요소가 있더라도 코티졸의 측정은 가능하기 때문에 카테콜라민 측정의 효과가 의문시 될 때에도 스트레스를 입증해 줄 수 있는 우수한 측정방법이라고 할 수 있다.<sup>1,7,19)</sup> 성호르몬, 성장호르몬, 갑상선호르몬 그리고 프롤락틴의 분석에는 방사선 면역분석법이 공통적인 분석기술이며, 이러한 분석 모두 숙련된 연구자와 방사선동위원소의 사용이 필요하다. 세로토닌은 방사선 호소분석법과 HPLC에 의해 분석될 수 있다.<sup>7)</sup>

#### 4. 타액내의 스트레스 호르몬의 측정에 대한 고려사항

스트레스 호르몬의 측정은 정신적 그리고 육체적인 스트레스의 평가에 있어서 객관적인 방법이다. 그러나 표본채취에 있어서 혈액을 이용할 경우 혈액채취 자체의 스트레스 만으로도 스트레스 호르몬 수치를 증가시킬 수 있기 때문에 타액을 이용한 스트레스 호르몬의 분석은 스트레스와 질병과의 연구에 있어서 아주 좋은 도구라고 할 수 있다. 스트레스와 내분비계 분야의 발달에 대한 역사적인 관점에서 볼 때 에피네프린과 코티졸을 먼저 생각할 수 있는데, 이 두 호르몬 즉 카테콜라민과 글루코코르티코이드는 스트레스 연구에 있어서 가장 공통된 내분비계 호르몬이고 서로 관련성이 있어 사용하기 쉬운 호르몬이다.

혈액이나 요를 이용한 카테콜라민의 측정은 혈압과 같은 생리적인 측정방법보다 좀 더 강한 효과를 보여줄 수 있으나 비용이 비싸며, 특히 요를 이용한 연구는 급성 스트레스 효과를 연구하는데 부적절하다. 그러나 타액내의 카테콜라민의 측정은 급성 스트레스 효과를 잘 반영해 주기 때문에 혈액채취에 육체적인 제한이 따르는 어린이의 스트레스를 평가하는데 유용하다. 일반적으로 스트레스 인자의 확실한 영향을 연구함에 있어서 혈압이나 심장박동수를 측정하는 것만으로도 충분할 수 있으나 스트레스가 면역기능에 주는 영향이나 몸 전체 시스템과의 상호작용에 대한 기전에 관심을 갖는다면 에피네프린과 노르에피네프린의 측정은 중요하다. 하지만 현재까지 카테콜라민의 측정없이 추정되는 기전만이 연구되지 않고 불분명하게 남아있다. 한편 스트레스를 동반한 호르몬적인 변화를 연구하는데 있어서 카테콜라민을 독립변수로 사용하려면 카테콜라민의 측정에 영향을

줄 수 있는 약물사용, 카페인이 들어있는 음료 및 알코올 섭취, 흡연과 표본채취시 행동조절 및 육체적인 활동이 고려되어야 한다.<sup>7)</sup>

역사적으로 시상하부-뇌하수체-부신축과 코르티코이드 방출에 대한 측정은 카테콜라민보다 더 오랫동안 스트레스의 기전으로 묘사되고 스트레스의 지표로서 사용되어져 왔다. 이것은 코르티코이드와 이것의 대사물질에 대한 분석법이 다른 호르몬의 분석법보다 더 일찍 발전했기 때문인데, 타액에서 코티졸을 분석하는 것에 대한 관심은 70년대 말 방사선면역 분석법의 발달로 인해 각광을 받기 시작했다. 한편 스트레스 연구에서 타액측정과 연관된 문제는 타액분비율과 관련이 있다. 즉 스트레스의 다른 효과 중에서도 스트레스는 타액의 흐름을 감소시키고 타액에서의 어떤 물질의 농도를 바꿀 수 있다는 것이다. 그러나 코티졸은 작고 높은 지용성을 가지고 있어 세포막을 통해 타액으로 쉽게 확산될 수 있기 때문에 타액의 흐름성은 타액의 코티졸 레벨에 거의 영향을 주지 않는다.<sup>7,46)</sup> 즉 연구자가 교감신경계 자극 때문에 타액의 비율이나 성분의 변화에 대한 걱정이 타액의 코티졸을 측정할 수 있다는 것이다. 그리고 스트레스에 대한 호르몬 지표가 많이 이용되는 실험에서도 혈액 및 타액의 코르티코이드는 카테콜라민보다 반응시간이 더 길면서도 정맥천자와 같은 자극에 대해서도 반응의 정도가 예민하지 않기 때문에 더 많이 이용된다.<sup>12-16,23-29)</sup> 그러나 짧은 기간의 스트레스와는 달리 타액내의 코티졸의 만성 스트레스에 대한 효과에 대해서는 확실한 자료가 없기 때문에 향후 인간의 코티졸 시스템이 오랜 스트레스에 적응하는지 또는 생리적인 변화를 나타내는지에 대해서는 명확히 밝히는 것이 필요하다. 결과적으로 타액내의 코티졸의 측정은 혈액과 요의 측정에서 보다는 좀 더 적은 부작용과 비용으로 인간에게서 스트레스와 관련된 시상하부-뇌하수체-부신축 반응을 좀 더 쉽게 측정할 수 있게 한다.

다른 타액내의 일부 호르몬들은 스트레스에 대한 변화가 항상 명확하지 않으나, 현재까지는 테스토스테론, 성장호르몬 그리고 프롤락틴 등은 스트레스에 예민하다고 알려졌다.<sup>1)</sup> 최근까지 스트레스와 내분비계에 미치는 영향에 관한 연구는 주로 에피네프린, 노르에피네프린과 같은 카테콜라민과 코티졸을 중심으로 이루어져 왔으나 모든 호르몬은 신체내의 많은 생화학적 및 생리적인 과정에 광범위하게 영향을 미치기 때문에 여러 가지 호르몬들을 동시에 측정하는 것

이 스트레스가 각종 신체적인 질병들을 일으키는 기전을 규명하는데 효과적일 것으로 사료된다.

#### IV. 결 론

스트레스는 내분비의 변화와 연관이 되어 있기 때문에, 내분비 활동의 측정은 혈압, 맥박, 체온 그리고 호흡과 같이 쉽게 얻을 수 있는 방법보다 스트레스를 받는 동안에 더 좋은 생리학적인 변화의 지표가 될 수 있다. 즉 호르몬은 스트레스를 받는 동안 나타나는 신체적인 변화와 확실히 연관되어 있기 때문에 많은 스트레스 호르몬들이 혈액이나 소변에서 분석되고 일부는 타액에서도 분석되고 있다. 스트레스 호르몬을 이용한 연구에 있어서 표본채취의 편리성, 연구비용 그리고 표본을 채취할 때 신체적인 구속이나 윤리적인 문제 등을 고려해 볼 때 타액을 이용한 분석은 많은 장점을 가지고 있다. 그러나 에피네프린, 노르에피네프린과 같은 카테콜라민과 코티졸 만이 타액에서 스트레스와 질병에 대한 연구를 위해 분석되었고 테스토스테론, 프로게스테론, 성장호르몬, 갑상선호르몬, 프롤락틴 그리고 세로토닌과 같은 호르몬 등은 현재까지 스트레스와 관련된 연구에 잘 활용되고 있지 않다. 따라서 타액을 이용한 스트레스 호르몬의 전체적인 분석은 스트레스가 각종 신체적인 질병들을 일으키는 기전을 연구하는데 있어서 매우 중요하며, 특히 원인이 불분명하여 스트레스와 연관된다고 추정되는 구강안면통증의 원인 및 발병기전에 대한 연구에 활용도가 매우 높으리라고 사료된다.

#### 참 고 문 헌

1. 고경봉. 스트레스와 정신신체의학. 서울, 2002, 일조각, pp. 3-56.
2. Lipowski ZJ. Psychosomatic medicine and liaison psychiatry. New York, 1985, Plenum Medical Book Co., pp. 3-90.
3. Vickers RR. Effectiveness of Defenses: A significant predictor of cortisol excretion under stress. J Psychosom Res 1988;32(1):21-29.
4. Board F, Persky H, Hamburg DA. Psychological stress and endocrine functions. Psychosom Med 1956;18(4):324-333.
5. Mean JH. Lecture on the thyroid. Cambridge, 1954, Harvard.
6. Rice PL. Stress and health: Principles and practice for coping and wellness. Pacific Grove, California, 1987,

- Brooks/Cole Publishing Co., pp. 17-60.
7. Baum A, Grunberg N. Measurement of stress hormones. In Cohen S, Kessler RC, Gordon LU (Ed). Measuring stress. New York, 1995, Oxford Univ. Press, pp. 175-192.
8. Hofman LF. Human saliva as a diagnostic specimen. J Nutr 2001; 131(5):1621-1625.
9. Queyras A, Carosi M. Non-invasive techniques for analysing hormonal indicators of stress. Ann Ist Super Sanita 2004;40(2):211-221.
10. Weibel L. Methodological guideline for the use of salivary cortisol as biological marker of stress. Press Med 2003;32(18):845-851.
11. Mitome M, Shirakawa T, Kikuri T, Oguchi H. Salivary catecholamine assay for assessing anxiety in pediatric dental patients. J Clin Pediatr Dent 1997;21(3):255-259.
12. Van Cauter E. Pulsatile ACTH secretion. In Wagner T, Filicori M (Ed). Episodic hormone secretion: From basic science to clinical application. Hameln, 1987, TM-Verlag, pp. 65-75.
13. Corenblum B, Taylor PJ. Mechanism of control of prolactin release in response to apprehension stress and anesthesia-surgery stress. Fertil Steril 1981;36: 712-715.
14. Hartley LH, Mason JW, Hogan RP *et al.* Multiple hormonal responses to graded exercise in relation to physical training. J App Physiol 1972;33:602-606.
15. Smallridge RC, Whorton NE, Burman KD, Ferguson EW. Effect of exercise and physical fitness on the pituitary-thyroid axis and on prolactin secretion in male runners. Metabolism 1985;34:947-954.
16. Levin S. Cortisol changes following repeated experience with parachute training. In Ursin H, Baade E, Levine S (Ed). Psychobiology of Stress. New York, 1978, Academic Press.
17. Meyerhoff JL, Oleshansky MA, Mougey EH. Psychological stress increases plasma levels of prolactin, cortisol, and POMC-derived peptides in man. Psychosom Med 1988;50:295-303.
18. Lehnert H, Beyer J, Walger P *et al.* Salivary cortisol in normal men: the effects of corticotropin-releasing factor and different psychological stimuli. In Weiner H, Florin I, Murison R, Helhammer D (Ed). Frontiers of stress Reserch. Toronto, 1989, Hans Huber, pp. 392-394.
19. Bohnen N, Nicolson N, Sulon J, Jolles J. Coping style, trait anxiety and cortisol reactivity during mental stress. J Psychosom Res 1991;35:141-147.



20. McCartan BE, Lamey PJ, Wallace AM. Salivary cortisol and anxiety in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 1996;25(7):357-359.
21. Koray M, Dulger O, Ak G *et al*. The evaluation of anxiety and salivary cortisol levels in patients with oral lichen planus. *Oral Dis* 2003;9(6):298-301.
22. Rodstrom PO, Jontell M, Hakeberg M, Berggren U, Lindstedt G. Erosive oral lichen planus and salivary cortisol. *J Oral Pathol Med* 2001;30(5):257-263.
23. Genco RJ, Ho AW, Kopman J *et al*. Models to evaluate the role of stress in periodontal disease. *Ann Periodontol* 1998;3(1):288-302.
24. Jones DA, Rollman GB, Brooke RI. The cortisol response to psychological stress in temporomandibular dysfunction. *Pain* 1997;72:171-182.
25. Ben Aryeh H, Gottlieb I, Ish-shalom S *et al*. Oral complaints related to menopause. *Maturitas* 1996; 24(3):185-189.
26. Bakke M, Tuxen A, Thomsen CE *et al*. Salivary cortisol level, salivary flow rate, and masticatory muscle activity in response to acute mental stress : a comparison between aged and young women. *Gerontology* 2004;50(6):383-392.
27. Whelan TL, Dishman JD, Burke J, Levine S, Sciotti V. The effect of chiropractic manipulation on salivary cortisol levels. *J Manipulative Physiol Ther* 2002;25(3):149-153.
28. Hill CM, Walker RV. Salivary cortisol determination and self-rating scales in the assessment of stress in patients undergoing the extraction of wisdom teeth. *Br Dent J* 2001;191(9):513-515.
29. Brand HS. Anxiety and cortisol excretion correlate prior to dental treatment. *Int Dent J* 1999;49(6): 330-336.
30. Kandemir S, Oksan T, Alpoz AR, Ergezer G, Kabalak T. Salivary cortisol levels in children during dental treatment. *J Marmara Univ Dent Fac* 1997;2(4): 639-642.31. Akyuz S, Pince S, Hekin N. Children's stress during a restorative dental treatment : assessment using salivary cortisol measurements. *J Clin Pediatr Dent* 1996;20(3):219-223.
32. Miller CS, Dembo JB, Falace DA, Kaplan AL. Salivary cortisol response to dental treatment of varying stress. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;79(4):436-441.
33. Sachar EJ. Hormonal change in stress and mental illness. In Krieger DT, Hughes JC (Ed). *Neuroendocrinology*. New York, 1980, HP Publishing Co., pp. 177-183.
34. Hellhammer DH, Huber W, Schurmeyer T. Changes in saliva testosterone after psychological stimulation in men. *Psychoneuroendocrinology* 1985;10(1):77-81.
35. Dabbs JM Jr. Salivary testosterone measurements in behavioral studies. *Ann New York Acad Sci* 1993;694:177-183.
36. Fukui H, Yamashita M. The effects of music and visual stress on testosterone and cortisol in men and women. *Neuro Endocrinol Lett* 2003;24:173-180.
37. Vienravi V, Amatayakul K, Kanluan T, Uttavichai C, Andres R. A direct radioimmunoassay for free progesterone in saliva. *J Med Assoc Thai* 1994; 77(3):138-147.
38. Wong YF, Mao K, Panesar NS *et al*. Salivary estradiol and progesterone during the normal ovulatory menstrual cycle in Chinese women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990;34:129-135.
39. Choe JK, Khan-Dawood FS, Dawood MY. Progesterone and estradiol in the saliva and plasma during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147: 557-562.
40. Ellison PT. Measurements of salivary progesterone. *Ann New York Acad Sci* 1993;694:161-176.
41. Rantonen PJ, Penttila I, Meurman JH *et al*. Growth hormone and cortisol in serum and saliva. *Acta Odontol Scand* 2000;58(6):299-303.
42. Kosten TR, Jacobs S, Mason J, Wahby V, Atkins S. Psychological correlates of growth hormone response to stress. *Psychosom Med* 1984;46:49-57.
43. Kurokawa N, Suematsu H, Tamai H *et al*. Effect of emotional stress on human growth hormone secretion. *J Psychosom Res* 1977;21:231-235.
44. Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research : recent development and applications. *Psychoneuroendocrinology* 1994; 19(4):313-333.
45. Hellhammer DH, Kirschbaum C, Belkien L. Measurement of salivary cortisol under psychological stimulation. In Hingtgen JN, Hellhammer D, Huppmann G (Ed). *Advanced Method in Psychobiology*. Toronto, 1987, Hogrefe, pp. 281-289.
46. Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol in psychobiological research : an overview. *Neuropsychobiology* 1989;22(3):150-169.
47. Garde AH, Hansen AM. Long-term stability of salivary cortisol. *Scand J Clin Lab Invest* 2005; 65(5):433-436.

-ABSTRACT-

Application of Stress Hormones in Saliva in Research  
of Orofacial Pain Related with Stress

Ji-Won Ryu, D.D.S.,M.S.D., Chang-Lyuk Yoon, D.D.S.,M.S.D.,Ph.D., Jong-Mo Ahn, D.D.S.,M.S.D.,Ph.D.

*Department of Oral Medicine, College of Dentistry, Chosun University*

Many diseases occur by stress or effect of stress. The basis for using hormones in research of stress is the observation that most systems in the body show changes during stress and that hormonal markers in these changes are related with stress. Conceptually, the central role of sympathetic nervous system(SNS) and hypothalamus-pituitary-adrenal(HPA) axis activity in stress provides copious justification for measuring hormonal changes. Catecholamines like epinephrine and norepinephrine, cortisol, testosterone and growth hormone and so on show sensitive reaction to stress. The major advantage of salivary sample to stress research is that its sampling technique can be performed in non-stressful conditions and without physical restraint and ethical problems. Because hormone levels in saliva is a good reflection of hormone levels in plasma, application of stress hormones in saliva is very useful for research of orofacial pain related with stress.

Key words : Stress, Hormone, Saliva, Orofacial pain

---